



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11) **EP 0 947 194 A1**

(12) **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

(43) Veröffentlichungstag:
06.10.1999 Patentblatt 1999/40

(51) Int. Cl.⁶: **A61K 31/385**

(21) Anmeldenummer: 99110836.6

(22) Anmeldetag: 17.08.1995

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU MC NL
PT SE

(30) Priorität: 22.09.1994 DE 4433764

(62) Dokumentnummer(n) der früheren Anmeldung(en)
nach Art. 76 EPÜ:
95112892.5 / 0 702 953

(71) Anmelder:
ASTA Medica Aktiengesellschaft
01277 Dresden (DE)

(72) Erfinder:
• Hettche, Helmut, Dr.
63128 Dietzenbach (DE)
• Rischer, Matthias, Dr.
60388 Frankfurt (DE)
• Sarlikiotis, Werner, Dr.
33615 Bielefeld (DE)

Bemerkungen:

Diese Anmeldung ist am 05 - 06 - 1999 als
Teilanmeldung zu der unter INID-Kode 62
erwähnten Anmeldung eingereicht worden.

(54) **Darreichungsformen enthaltend feste Salze von R-Thioctsäure mit verbesserter Freisetzung
und Bioverfügbarkeit**

(57) Neue, vorteilhafte Darreichungsformen der
Thioctsäure und ihrer Enantiomere sowie Salze der
Thioctsäure werden beschrieben. Die erfindungs-
gemäßen galenischen Formulierungen dienen zur Her-
stellung von Arzneiformen, die den Wirkstoff schneller
als bisher freisetzen und die über eine höhere Biover-
fügbarkeit verfügen.

EP 0 947 194 A1

Beschreibung

[0001] Thioctsäure (= α -Liponsäure) ist chemisch 1,2-Dithiacyclopentan-3-valeriansäure. Die Herstellung der freien R-Thioctsäure ist beispielsweise in der DE-OS 41 37 773 beschrieben.

[0002] Thioctsäure ist Bestandteil des Zellstoffwechsels und wird daher in vielen Pflanzen und tierischen Organismen gefunden. Sie wirkt als eines der Coenzyme bei der oxydativen Decarboxylierung von Pyruvat und anderen α -Ketosäuren. Thioctsäure wird seit längerer Zeit bei verschiedenen Erkrankungen eingesetzt, so unter anderem bei Lebererkrankungen, bei Leberschädigungen durch Pilzvergiftung sowie bei diabetischer und alkoholischer Polyneuropathie, einer mit Stoffwechselerkrankungen einhergehenden Veränderung peripherer Nerven.

[0003] Die vorliegende Erfindung betrifft Arzneimittelformulierungen enthaltend Thioctsäure oder feste Salze von Thioctsäure mit verbesserter Bioverfügbarkeit.

[0004] Die Erfindung bezieht sich nicht nur auf die racemische Form, sondern ebenso auf die reine (R)-beziehungsweise (S)-Thioctsäure sowie auf Gemische von (R)- und (S)-Thioctsäure mit beliebiger Zusammensetzung.

[0005] Von dem reinen optischen Isomeren der Thioctsäure (R- und S-Form, das heißt R-Thioctsäure und S-Thioctsäure) sind im Gegensatz zu dem Racemat das R-Enantiomer vorwiegend antiphlogistisch und das S-Enantiomer vorwiegend antinociceptiv wirksam, wobei die antiphlogistische Wirkung des R-Enantiomeren beispielsweise um einen Faktor 10 stärker ist als diejenige des Racemats.

[0006] Die antinociceptive (analgetische) Wirkung des S-Enantiomeren ist beispielsweise um einen Faktor bis 6 stärker als diejenige des Racemats.

[0007] Die Enantiomeren stellen daher im Vergleich zu dem Racemat sehr viel spezifischere und stärker wirksame Wirkstoffe dar.

[0008] Die Wirkungen sind in EP 427 246 und EP 427 247 sowie im GbM 90 17 987.0 und EP 530 446 beschrieben.

[0009] Eine Kombination von Thioctsäure mit Vitaminen ist in EP 572 922 beschrieben.

[0010] R,S-Thioctsäure hat einen Schmelzpunkt von 60,5°C. R-Thioctsäure hat einen Schmelzpunkt von 50,6 - 50,7°C. Beide sind bei 25°C in Wasser zu 12,14 mg/10 ml, in Methanol, Ethanol, Chloroform, Dimethylformamid und n-Octanol zu mehr als 1000 mg/10 ml löslich.

[0011] Oral anzuwendende Arzneiformen haben im Vergleich zu Parenteralia üblicherweise einen Preisvorteil, der sich günstig auf die Tagestherapiekosten auswirkt. Die bisherigen Darreichungsformen der Thioctsäure haben jedoch den Nachteil, eine relativ niedrige Bioverfügbarkeit aufzuweisen. Eine niedrige Bioverfügbarkeit bedeutet, daß bei peroraler Gabe der Darreichungsform im Blut eines Probanden oder Patienten im Vergleich zur intravenösen Gabe relativ wenig des unveränderten Wirkstoffs aufgefunden wird. Dies hat zur Folge, daß bei peroraler Gabe die Wirksamkeit der Medikation nicht das Ausmaß erreichen kann, wie es bei der intravenösen Gabe der Wirksubstanz der Fall ist. Es besteht daher die Aufgabe, Darreichungsformen zu entwickeln, die bei guter Lagerstabilität eine möglichst hohe Bioverfügbarkeit aufweisen.

[0012] Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher Darreichungsformen, deren Bioverfügbarkeit gegenüber denen der bisherigen Darreichungsformen erhöht ist.

[0013] Die erhöhte Bioverfügbarkeit wird überraschenderweise dadurch erreicht, indem der Wirkstoff in eine magensaftresistente Form gebracht wird, die sich nach dem Übergang in das Duodenum bei dem pH-Wert des Darmsaftes schnell auflöst. Der pH-Wert des Darmsaftes beträgt 6,8 - 7,3.

[0014] Als Wirkstoff kann hierbei entweder die freie Thioctsäure oder - noch vorteilhafter - ein Salz der Thioctsäure eingesetzt werden.

[0015] Nachteilig ist die schlechte Freisetzung des Wirkstoffes R-Thioctsäure aus den daraus hergestellten Darreichungsformen. Bei der Freisetzungsprüfung nach dem Deutschen Arzneibuch, 10. Ausgabe (Blattrührermethode) oder der USP XXII (mit Apparat 2) ist die Freisetzung des Wirkstoffes aus Tabletten entsprechend Beispiel 2a bei Verwendung von 0,06 N HCl als Freisetzungsmedium bei 37°C wie folgt:

Nach 15 Minuten: 6%

Nach 30 Minuten: 9%

Zerfallzeit: < 2 min

[0016] Dies steht im Gegensatz zum Verhalten von Tabletten aus dem Racemat der Thioctsäure, die bei gleicher Zusammensetzung der Tabletten folgende Freisetzung des Wirkstoffes zeigen (Methode wie oben):

Nach 15 Minuten: 99%

Nach 30 Minuten: 100%

Zerfallzeit: 2,5 min

[0017] Überraschend zeigte es sich, daß bei Verwendung der festen Salze der R-Thioctsäure zur Herstellung der

Tabletten entsprechend Beispiel 3 wieder gute Freisetzungswerte erhalten werden (Methode wie oben):

Nach 15 Minuten: 75%
Nach 30 Minuten: 88%
Zerfallzeit: < 1 min

[0018] Als Salzbildner kommen zum Beispiel übliche Basen beziehungsweise Kationen in Frage, die in der Salzform physiologisch verträglich sind, Beispiele hierfür sind: Alkali- oder Erdalkalimetalle, wie beispielsweise Natrium, Kalium, Calcium, Magnesium, Ammoniumhydroxid, basische Aminosäuren wie beispielsweise Ornithin, Cystin, Methionin, Arginin und Lysin, Amine der Formel $N R_1 R_2 R_3$, worin die Reste R_1 , R_2 und R_3 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C1-C4-Alkyl, wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, oder C1-C4-Oxyalkyl bedeuten, wie beispielsweise Mono- und Diethanolamin, 1-Amino-2-propanol, 3-Amino-1-propanol; Alkylen-diamine mit einer Alkytenkette aus 2 bis 6-C-Atomen wie beispielsweise Ethylendiamin oder Hexamethylentetramin, gesättigte cyclische Aminoverbindungen mit 4-6 Ringkohlenstoffatomen wie beispielsweise Piperidin, Piperazin, Pyrrolidon, Morpholin; N-Methylglucamin, Kreatin und Trometamol

[0019] Die Salzbildner sind in den oben genannten Patentschriften bereits allgemein aufgeführt, ohne daß jedoch auf die Herstellung der Salze und deren besondere Eignung für die Herstellung von bestimmten Darreichungsformen eingegangen wird.

[0020] Flüssige Darreichungsformen mit dem Trometamol-, Lysin- und Ethylendiaminsalz der R-Thioctsäure sind in verschiedenen Patentanmeldungen beschrieben, beispielsweise in EP 427 246 EP 427 247, EP 530 446.

[0021] Hierbei handelt es sich jedoch ausnahmslos um Lösungen, bei denen das Salz durch Zusammengeben von R-Thioctsäure und der entsprechenden Base in Lösung gebildet wird. Das Salz selbst wird dabei nicht isoliert, tritt also in kristalliner Form nicht auf. Darüber hinaus wird regelmäßig die Base im Überschuß eingesetzt, so daß ein reines Salz nicht isolierbar wäre.

[0022] Salze von R-Thioctsäure mit L-Lysin und L-Arginin sind im spanischen Patent 313 056 erwähnt. Es fehlen jedoch Angaben zur Herstellung und Charakterisierung der Salze und der Hinweis auf die bessere Freisetzung und Bioverfügbarkeit des Wirkstoffes aus daraus hergestellten Darreichungsformen.

[0023] Darreichungsformen mit verbesserter Bioverfügbarkeit der racemischen Thioctsäure lassen sich ebenfalls dadurch erreichen, daß sie feste Salze der Thioctsäure statt der bisher eingesetzten freien Säure enthalten. Auch hier ist die Bioverfügbarkeit überraschenderweise gegenüber den Darreichungsformen mit der freien Thioctsäure erhöht. Als Salzbildner können auch hier die oben angegebenen Salzbildner fungieren. Darreichungsformen mit diesen festen Salzen zur peroralen Anwendung sind neu und bisher nicht beschrieben. Die Salzbildner sind zwar in verschiedenen Patentschriften bereits allgemein aufgeführt, ohne daß jedoch auf deren besondere Eignung zur Herstellung bestimmter Darreichungsformen eingegangen wird.

[0024] Gegenstand der Erfindung sind weiterhin alle Darreichungsformen, enthaltend feste Salze der R-Thioctsäure, die sich durch eine bessere Wirkstofffreisetzung und bessere Bioverfügbarkeit auszeichnen als Darreichungsformen aus R-Thioctsäure.

[0025] Die Darreichungsformen aus Salzen der R-Thioctsäure haben gegenüber den Darreichungsformen aus freier R-Thioctsäure nicht nur den Vorteil der besseren Freisetzung und Bioverfügbarkeit des Wirkstoffes, sondern darüber hinaus auch den Vorteil der leichteren Herstellbarkeit:

[0026] Bei der Herstellung von Darreichungsformen aus R-Thioctsäure kommt es durch den niedrigeren Schmelzpunkt des Wirkstoffs von 50,6 - 50,7°C sowohl bei der Herstellung von Formlingen als auch bei deren Weiterverarbeitung, beispielsweise beim Auftragen eines geschmacksschützenden Überzugs, leicht zum Sintern des Wirkstoffs. Das Sintern des Wirkstoffs, beispielsweise bei der Anwendung von leicht erhöhten Temperaturen, wie sie zum Trocknen und Verfestigen des Überzugs erforderlich sind, führt zur Reduzierung der Porosität, im Extremfall sogar zum völligen Durchsintern des Formlings. Dies führt dazu, daß sich der Formling (Tablette, Pellet, Granulat) nur noch extrem langsam im Magen-Darmtrakt auflöst. Daraus resultiert ebenfalls eine schlechte Bioverfügbarkeit des Wirkstoffs. Bei der Verwendung der Salze der R-Thioctsäure kommt es nicht zum Sintern und damit auch nicht zu einer Verschlechterung der Bioverfügbarkeit.

[0027] Darüber hinaus führt die Neigung zum Sintern der freien R-Thioctsäure bei der Tablettenpressung zum Kleben der Tabletten am Stempelwerkzeug, wenn Tabletten mit einem höheren Gehalt an Wirkstoff im Produktionsmaßstab hergestellt werden sollen. Dies kann soweit gehen, daß der Preßvorgang abgebrochen werden muß.

[0028] Die gleichzeitige Lösung der Probleme der schlechten Wirkstofffreisetzung und der komplizierten Herstellung der Darreichungsformen durch Verwendung der Salze der R-Thioctsäure anstatt der freien R-Thioctsäure ist überraschend.

[0029] Es muß dabei darauf hingewiesen werden, daß die beiden Probleme des Tablettenzerfalls und der Freisetzung nicht direkt miteinander verknüpft sind: Einwandfreie Tabletten ohne Sinterungserscheinungen zeigen trotz guter Zerfallseigenschaften eine schlechte Freisetzung des Wirkstoffes R-Thioctsäure, wie anhand des obigen Beispiels darge-

stellt wurde.

[0030] Als Darreichungsformen für die Salze der R-Thioctsäure können nicht nur Tabletten, Granulate, Inhalationspulver, Hartgelatinekapseln und Pellets aufgeführt werden, sondern auch Weichgelatinekapseln, Dosieraerosole, Suspensionen, Salben und Suppositorien, bei denen das Salz in einer Grundlage inkorporiert ist, beispielsweise in amphiphilen oder lipophilen Medien, Polyethylenglykol oder Treibmitteln.

[0031] Bei den letztgenannten Darreichungsformen kann im Vergleich zur R-Thioctsäure ebenfalls eine bessere Freisetzung aus der Grundlage beobachtet werden.

[0032] Gegenstand der Erfindung sind weiterhin Darreichungsformen, enthaltend feste Salze der R-Thioctsäure. Die Darreichungsformen können entweder als Arzneimittel oder als Lebensmittelzusatzstoff Verwendung finden. Die Salze können aus den oben beschriebenen Salzbildnern und R-Thioctsäure gebildet werden. Besonders bevorzugt sind die Salze aus R-Thioctsäure und Trometamol, L-Lysin, L-Arginin, Natriumhydroxid, Ammoniumhydroxid und Creatin. Die Herstellung erfolgt nach allgemein in der Technik bekannten Methoden, wie sie im Zusammenhang mit dem Racemat der Thioctsäure beispielsweise in DE-OS 16 95 358, dem französischen Patent 4630 M oder Beispiel 1 beschrieben sind.

[0033] Die analytischen Kennzahlen einiger der als besonders bevorzugt geltend 116 - 118 °C en Salze sind:

| Säure | Salzbildner | Schmelzpunkt |
|------------------------|--------------------|---------------------------|
| R-Thioctsäure | Trometamol | 116 - 118 °C |
| | Natriumhydroxid | 247 - 257 °C (Zersetzung) |
| | ohne (freie Säure) | 50,6 - 50,7 °C |
| Racemische Thioctsäure | Trometamol | 120°C |
| | ohne (freie Säure) | 60,5°C |

[0034] Bei Einsatz von optisch aktiven Salzbildnern kann ein weiterer Vorteil genutzt werden:

[0035] Es ist möglich, racemische Thioctsäure mit dem optisch aktiven Salzbildner umzusetzen zu den R- und S-Thioctsäure-Salzen. Diese können aufgrund ihrer unterschiedlichen Eigenschaften getrennt und anschließend direkt zu den Darreichungsformen weiterverarbeitet werden, wobei sich eine Freisetzung der R- beziehungsweise S-Thioctsäure erübrigt. Als Salzbildner können beispielsweise eingesetzt werden: L-Lysin, L-Arginin, D(-)-N-Methylglucamin.

[0036] Die Herstellung der Darreichungsformen erfolgt nach den hierfür üblichen Standardmethoden, wie sie beispielsweise in dem Standardwerk Sucker, Fuchs, Speiser Pharmazeutische Technologie, Thieme Verlag Stuttgart, 1978, beschrieben sind.

[0037] Die Magensaftresistenz der Darreichungsformen wird entweder erzielt durch Einbettung des Wirkstoffs in anionische Polymere beispielsweise mit einem pK_s -Wert von 5,0 bis 5,5 und nachfolgende Herstellung entsprechender Darreichungsformen unter Verwendung dieser Einbettung. Die übliche Methode zur Erzielung einer Magensaftresistenz von Formulierungen ist jedoch deren Überziehung mit anionischen Polymeren beispielsweise mit einem pK_s -Wert von 5,0 bis 5,5, die sich erst bei einem pH-Wert von minimal 5,0 beginnen aufzulösen.

[0038] Als solche Substanzen wären beispielsweise zu nennen: Schellack Hydroxypropylmethylcellulosephthalat (Handelsprodukt beispielsweise HP 55/Hersteller: Shinetsu Chemical Company, Tokio), Celluloseacetatphthalat (Handelsprodukt beispielsweise Aquateric/Hersteller: FMC Export Corporation, Philadelphia, USA), Polyvinylacetatphthalat, Copolymerisate aus Methacrylsäure und Methacrylsäureestern (Handelsprodukte beispielsweise Eudragit L und Eudragit S-Typen sowie Eudragit L 30 D/Hersteller: Rhöm Pharma). Die Herstellung der Darreichungsformen erfolgt nach den hierfür üblichen Standardmethoden, wie sie beispielsweise in dem Standardwerk Sucker, Fuchs, Speiser Pharmazeutische Technologie, Thieme Verlag Stuttgart 1978, beschrieben sind sowie in Bauer, Lehmann, Osterwald Rothgang Überzogene Arzneiformen, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 1988.

[0039] Die Prüfung auf Magensaftresistenz erfolgt nach der Methode der USP XXII, (701) Disintegration, wobei die Darreichungsformen eine Resistenz gegenüber künstlichem Magensaft über zwei Stunden zeigen müssen, mindestens jedoch über 30 Minuten.

Beispiel 1:

Synthese von Salzen der Thioctsäure

[0040] 1 Äquivalent der Base wird in Ethanol suspendiert, auf ca. 50 °C erwärmt und unter Rühren mit 1 Äquivalent

Thioctsäure versetzt. Anschließend wird noch kurz nachgerührt, die Lösung abgekühlt, wobei das Salz langsam auskristallisiert. Nach vollständiger Kristallisation wird das Salz abfiltriert und im Vakuum getrocknet.

Beispiel 2:

Tabletten mit 221,3 mg Natriumsalz der R-Thioctsäure, entsprechend 200 mg R-Thioctsäure

[0041] 224,00 g Natriumsalz der R-Thioctsäure, 168,00 g Lactose, 83,40 g mikrokristalline Cellulose, 30,24 g Maisstärke und 10,08 g Poly(1vinyl-2-pyrrolidon) werden gesiebt, gemischt und mit gereinigtem Wasser befeuchtet. Anschließend wird das befeuchtete Gemisch über ein Lochsieb granuliert. Im Anschluß daran wird das feuchte Granulat im Wirbelschichtgranulator getrocknet. Danach werden 35,32 g mikrokristalline Cellulose, 2,24 g hochdisperses Siliciumdioxid und 6,72 g Magnesiumstearat gesiebt und mit dem trockenen Granulat vermischt. Die so entstandene Preßmasse wird mit Hilfe einer Tablettiermaschine zu Tabletten verpreßt.

[0042] Eine Tablette wiegt 553,3 mg und enthält 221,3 mg Natriumsalz der R-Thioctsäure, entsprechend 200 mg R-Thioctsäure.

Beispiel 2a:

Vergleichsbeispiel: Tabletten mit 200 mg R-Thioctsäure

[0043] 224,00 g R-Thioctsäure, 168,00 g Lactose, 83,40 g mikrokristalline Cellulose, 30,24 g Maisstärke und 10,08 g Poly(1vinyl-2-pyrrolidon) werden gesiebt, gemischt und mit gereinigtem Wasser befeuchtet. Anschließend wird das befeuchtete Gemisch über ein Lochsieb granuliert. Im Anschluß daran wird das feuchte Granulat im Wirbelschichtgranulator getrocknet. Danach werden 35,32 g mikrokristalline Cellulose, 2,24 g hochdisperses Siliciumdioxid und 6,72 g Magnesiumstearat gesiebt und mit dem trockenen Granulat vermischt. Die so entstandene Preßmasse wird mit Hilfe einer Tablettiermaschine zu Tabletten verpreßt.

[0044] Eine Tablette wiegt 500,0 mg und enthält 200,0 mg R-Thioctsäure.

Beispiel 3:

Tabletten mit 317,4 mg Trometamolsalz der R-Thioctsäure, entsprechend 200 mg R-Thioctsäure.

[0045] 224,00 g Trometamolsalz der R-Thioctsäure, 168,00 g Lactose, 83,40 g mikrokristalline Cellulose, 30,24 g Maisstärke und 10,08 g Poly(1vinyl-2-pyrrolidon) werden gesiebt, gemischt und mit gereinigtem Wasser befeuchtet. Anschließend wird das befeuchtete Gemisch über ein Lochsieb granuliert. Im Anschluß daran wird das feuchte Granulat im Wirbelschichtgranulator getrocknet. Danach werden 35,32 g mikrokristalline Cellulose, 2,24 g hochdisperses Siliciumdioxid und 6,72 g Magnesiumstearat gesiebt und mit dem trockenen Granulat vermischt. Die so entstandene Preßmasse wird mit Hilfe einer Tablettiermaschine zu Tabletten verpreßt.

[0046] Eine Tablette wiegt 793,5 mg und enthält 317,4 mg Trometamolsalz der R-Thioctsäure, entsprechend 200 mg R-Thioctsäure.

Beispiel 4:

Hartgelatine kapseln mit 317,4 mg Trometamolsalz der R-Thioctsäure, entsprechend 200 mg R-Thioctsäure

[0047] Zunächst werden 3,34 g Hydroxypropylcellulose in 34 g gereinigtes Wasser gegeben und unter Rühren bei Raumtemperatur gelöst. Die Lösung wird über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen. Diese Lösung ist die Granulierlösung. Danach werden 100,00 g Trometamolsalz der R-Thioctsäure und 6,66 g Hydroxypropylcellulose, niedrig substituiert, gesiebt, gemischt und mit der Granulierlösung befeuchtet. Anschließend wird das befeuchtete Gemisch über ein Lochsieb granuliert. Im Anschluß daran wird das feuchte Granulat im Wirbelschichtgranulator getrocknet. Danach werden 4,00 g Magnesiumstearat gesiebt und mit dem trockenen Granulat vermischt. Die so entstandene Kapselmasse wird mit Hilfe einer Kapselmaschine zu 361,8 mg in Hartgelatine kapseln Größe 1 gefüllt. Eine Kapsel enthält 317,4 mg Trometamolsalz der R-Thioctsäure, entsprechend 200 mg R-Thioctsäure

Beispiel 5:

Inhalationspulver mit 15,87 mg Trometamolsalz der R-Thioctsäure, entsprechend 10 mg R-Thioctsäure

- 5 [0048] 158,7 g Trometamolsalz der R-Thioctsäure, mikronisiert, werden mit 200 g Lactose- Monohydrat der mittleren Korngröße von 100 µm gemischt und die Mischung zu 35,87 mg in Hartgelatine kapseln der Größe 2 gefüllt.
[0049] Die Kapseln werden in handelsübliche Pulverinhalatoren eingelegt und durch die Einatemluft des Patienten entleert.
[0050] Eine Kapsel enthält 15,87 mg Trometamolsalz der R-Thioctsäure,
10 entsprechend 10 mg R-Thioctsäure.

Beispiel 6:

Weichgelatine kapseln mit 158,7 mg Trometamolsalz der R-Thioctsäure, entsprechend 100 mg R-Thioctsäure

- 15 [0051] Aus 2100 g mittelkettigen Triglyceriden (Handelsname: Miglyol 812-Neutralöl; Hersteller: Dynamit Nobel) und 700 g Hartfett (Handelsname: Witapol H 15; Hersteller: Dynamit Nobel) wird eine Lösung hergestellt. In diese Lösung werden 2000 g Trometamolsalz der R-Thioctsäure gleichmäßig eingearbeitet. Die erhaltene Suspension wird in üblicher Weise in Weichgelatine kapseln gefüllt, indem pro Kapsel 380,9 mg der Suspension eingesetzt werden.
20 [0052] Eine Kapsel enthält 158,7 mg Trometamolsalz der R-Thioctsäure.

Beispiel 7:

Orale Suspension mit 7,94 % Trometamolsalz der R-Thioctsäure, entsprechend 5 % R-Thioctsäure

- 25 [0053] In 800 g mittelkettige Triglyceride (Handelsname Miglyol 812-Neutralöl Hersteller: Dynamit Nobel) werden 65 g Hochdisperses, amorphes, hydrophobes Siliciumdioxid (Handelsname Aerosil 972; Hersteller Degussa, Frankfurt), 1 g gemahlenes Saccharin-Natrium und 3 g gemahlenes Natriumcyclamat eingerührt und homogenisiert.
[0054] Nach Zusatz von 1 g Schokoladen- und 1 g Anisaroma werden 79,4 g Trometamolsalz der R-Thioctsäure ein-
30 gerührt und homogenisiert.
[0055] Anschließend wird mit mittelkettigen Triglyceriden auf 1033 g, entsprechend 1 Liter aufgefüllt und gemischt.
[0056] 5 ml der Suspension enthalten 397 mg Trometamolsalz der R-Thioctsäure, entsprechend 250 mg R-Thioct-
säure.

35 **Beispiel 8:**

Suppositorien mit 221,3 mg Natriumsalz der R-Thioctsäure, entsprechend 200 mg R-Thioctsäure

- [0057] 404,2 g Natriumsalz der R-Thioctsäure werden in 3,376 kg geschmolzenem Hartfett (Gemisch von Mono-, Di-, und Triglyceriden der gesättigten Fettsäuren von C₁₀H₂₀O₂ bis C₁₈H₃₆O₂, s. Europäisches Arzneibuch) suspendiert.
40 Nach Homogenisierung wird die Suspension in üblicher Weise in Hohlzellen von 2,3 ml ausgegossen und abgekühlt.
[0058] Ein Suppositorium vom Gewicht 2,07 g enthält 221,3 mg Natriumsalz der R-Thioctsäure, entsprechend 200 mg R-Thioctsäure

45 **Beispiel 9:**

Salbe mit 1,11 % Natriumsalz der R-Thioctsäure,entsprechend 1 % R-Thioctsäure

- [0059] 779,5 g weißes Vaseline und 30 g Polyoxyethylen-20-stearylether (Handelsname: Brij[®] 78) werden bei einer
50 Temperatur von etwa 75°C zusammengeschmolzen. 10,89 g Natriumsalz der R-Thioctsäure werden in 161 g dickflüssigem Paraffin suspendiert. Dieser Suspension wird die oben erhaltene Schmelze unter Rühren zugegeben. Anschließend wird die Salbe unter Rühren auf Raumtemperatur abgekühlt.

Beispiel 10:

- 55 Dosieraerosol mit 3,97 mg Trometamolsalz der R-Thioctsäure,entsprechend 2,5 mg R-Thioctsäure pro Hub

[0060] 1000 g 2 H-Heptafluorpropan (= Treibmittel 227) werden auf eine Temperatur von etwa -55°C abgekühlt und

unter Rühren mit einer Lösung aus 11,7 g Polyoxyethylen- 25-glyceryltrioleat (Handelsname: Tagat TO, Goldschmidt AG) in 11,7 g absolutem Ethanol versetzt. Anschließend werden 33,2 g mikronisiertes Trometamolsalz der R- Thioct-
säure, 0,9 g mikronisiertes Saccharin Natrium und 6,75 g Pfefferminzöl zugesetzt und die entstandene Suspension
homogenisiert. Unter weiterem Rühren und Kühlen wird die Suspension mit gekühltem Treibmittel 227 auf 1170,0 g
aufgefüllt und sodann in Metalldosen abgefüllt, die mit Dosierventilen verschlossen werden, welche pro Hub 100 µl der
Suspension freisetzen. Pro Hub werden damit 3,97 mg Trometamolsalz der R-Thioctsäure, entsprechend 2,5 mg R-
Thioctsäure freigesetzt.

Belispiel 11:

Pellets mit 317,4 mg Trometamolsalz der R-Thioctsäure, entsprechend 200 mg R-Thioctsäure

[0061] Zunächst werden 634,8 g Trometamolsalz der R-Thioctsäure, 33,2 g Natriumcarboxymethylcellulose und
530,0 g mikrokristalline Cellulose gesiebt, gemischt und mit 500,0 g Wasser befeuchtet und angeteigt. Anschließend
wird das befeuchtete Gemisch im Extruder zu Strängen geformt, die im Anschluß daran im Spheronizer zu kurzen
Zylindern gebrochen und zu Pellets ausgerundet werden. Danach werden die feuchten Pellets im Wirbelschichtgranu-
lator getrocknet.

[0062] Die so entstandenen Pellets können mit Hilfe einer Kapselmaschine zu 599 mg in Hartgelatine kapseln Größe
0 gefüllt werden. Eine Kapsel enthält 317,4 mg Trometamolsalz der R-Thioctsäure, entsprechend 200 mg R-Thioct-
säure

Belispiel 12

Hartgelatine kapseln mit 158,7 mg Trometamolsalz der Thioctsäure, entsprechend 100 mg Thioctsäure

[0063] 158,7 g Trometamolsalz der Thioctsäure werden mit 107,5 g mikrokristalliner Cellulose, 1,3 g hochdisperssem
Siliciumdioxid und 2,5 g Magnesiumstearat gemischt. Die Mischung wird zu jeweils 270 mg in Hartgelatine kapseln
gefüllt.

Belispiel 13

Magensaftresistente Tabletten mit 221 mg Natriumsalz der Thioctsäure, entsprechend 200 mg Thioctsäure

[0064] 221 g Natriumsalz der Thioctsäure, 100 g Lactose Monohydrat, 100 g mikrokristalline Cellulose, 21,5 g Mais-
stärke, 5 g Magnesiumstearat und 2,5 g hochdisperses Siliciumdioxid werden gemischt und die Mischung zu bikon-
vexen Tabletten vom Gewicht 450 mg und einem Durchmesser von 11 mm gepreßt.

[0065] 2 g Hydroxypropylmethylcellulosephthalat (Handelsname: HP 55, Shinetsu) werden in einer Mischung von 20
g absolutem Ethanol und 30 g Methylenchlorid gelöst. Die Lösung wird in üblicher Weise in einem Wirbelschicht-Coater
auf die Tabletten gesprüht, wobei der Coater mit einem geschlossenen Kreislauf zur Wiedergewinnung des Lösungs-
mittels und mit einer Inertisierung mittels Stickstoff versehen ist. Nach dem Trocknen werden die Tabletten entspre-
chend den Vorschriften der USP XXII auf Magensaftresistenz geprüft, wobei als Prüflösung 0,1 N HCl bei 37°C
eingesetzt wird. Mit der oben angegebenen Lösung werden die Tabletten so lange weiter besprüht und getrocknet, bis
die Magensaftresistenz erreicht ist.

Belispiel 14

Magensaftresistente Tabletten mit 200 mg Thioctsäure

[0066] 200 g Thioctsäure werden mit 100 g Lactose-Monohydrat, 100 g mikrokristalliner Cellulose, 20 g Maisstärke
gemischt und die Mischung mit einer Lösung von 5 g Polyvidon K 25 in 60 g gereinigtem Wasser angefeuchtet. Falls
erforderlich, wird zur Erzielung einer granulierfähigen Masse mit gereinigtem Wasser nachgefeuchtet und die erhaltene
Masse durch ein Sieb der Maschenweite 2 mm granuliert. Nach dem Trocknen wird das Granulat durch ein Sieb der
Maschenweite 1 mm gegeben und mit 5 g Magnesiumstearat sowie 2,5 g hochdisperssem Siliciumdioxid gemischt. Die
Mischung wird zu bikonvexen Tabletten mit einem Gewicht von 432,5 mg und einem Durchmesser von 11 mm gepreßt.

[0067] 2 g Hydroxypropylmethylcellulosephthalat (Handelsname: HP 55, Shinetsu) werden in einer Mischung von 20
g absolutem Ethanol und 30 g Methylenchlorid gelöst. Die Lösung wird in üblicher Weise in einem Wirbelschicht-Coater
auf die Tabletten gesprüht, wobei der Coater mit einem geschlossenen Kreislauf zur Wiedergewinnung des Lösungs-
mittels und mit einer Inertisierung mittels Stickstoff versehen ist.

Nach dem Trocknen werden die Tabletten entsprechend den Vorschriften der USP XXII auf Magensaftresistenz geprüft, wobei als Prüflösung 0,1 N HCl bei 37°C eingesetzt wird. Mit der oben angegebenen Lösung werden die Tabletten so lange besprüht und getrocknet, bis die Magensaftresistenz erreicht ist.

5 **Beispiel 15**

Tabletten mit 663 mg Natriumsalz der Thioctsäure, entsprechend 600 mg Thioctsäure

10 **[0068]** 1326 g Natriumsalz der Thioctsäure werden mit 200 g mikrokristalliner Cellulose, 52 g Maisstärke, 8 g Hochdispersem Siliciumdioxid und 14 g Magnesiumstearat gemischt und die Mischung zu Oblong-Tabletten vom Gewicht 800 mg verpreßt.

Die Tabletten können anschließend in üblicher Weise mit einem magensaftlöslichen oder magensaftpermeablen oder entsprechend Beispiel 13 mit einem magensaftresistenten Überzug versehen werden.

15 **Patentansprüche**

1. Darreichungsformen zur peroralen Anwendung, enthaltend physiologisch verträgliche feste Salze von racemischer Thioctsäure, ausgenommen das Calciumsalz, das Aluminiumsalz sowie Aminosäuresalze in der Menge von 0,1 mg bis 250 mg.
- 20 2. Darreichungsformen nach Anspruch 1, die magensaftresistent sind.
3. Darreichungsformen nach Anspruch 1 oder 2, die Tabletten, Kapseln, Pellets, Dragees oder Granulate sind.
- 25 4. Darreichungsformen nach einem der Ansprüche 1 bis 3, die feste Salze von racemischer Thioctsäure mit einer Base, ausgewählt aus Alkali- oder Erdalkalimetallen, Ammoniumhydroxid, basischen Aminosäuren wie Ornithin, Cystin, Methionin, Arginin und Lysin, Aminen der Formel N R¹ R² R³, worin die Reste R¹, R² und R³ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Oxyalkyl bedeuten, Alkylendiaminen mit einer Alkylenkette aus 2 bis 6-C-Atomen wie Ethylendiamin oder Hexamethylentetramin, Pyrrolidon, Morpholin; N-Methylglucamin, Kreatin und Trometamol, enthalten.
- 30 5. Darreichungsformen nach einem der Ansprüche 1 bis 4, die das feste Trometamolsalz von racemischer Thioctsäure enthält.
- 35 6. Darreichungsformen nach einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Verwendung als Arzneimittel oder Lebensmittelzusatzstoff

40

45

50

55



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung
EP 99 11 0836

| EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE | | | |
|--|---|--|--|
| Kategorie | Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile | Betrifft Anspruch | KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.6) |
| Y,D | EP 0 530 446 A (ASTA MEDICA AG) 10. März 1993 (1993-03-10) * Seite 5-6; Beispiele 1,2 * | 1-6 | A61K31/385 |
| Y,D | EP 0 427 247 A (ASTA PHARMA AG) 15. Mai 1991 (1991-05-15) * Spalte 15-16; Ansprüche 1,2 * | 1-6 | |
| Y,D | EP 0 427 246 A (ASTA PHARMA AG) 15. Mai 1991 (1991-05-15) * Seite 16; Beispiel 2 * | 1-6 | |
| Y,P | DE 43 17 646 A (ASTA MEDICA AG) 1. Dezember 1994 (1994-12-01) * das ganze Dokument * | 1-6 | |
| | | | RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.6) |
| | | | A61K |
| Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt | | | |
| Recherchenort MÜNCHEN | | Abschlußdatum der Recherche 6. August 1999 | Prüfer Herrera, S |
| <p>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE</p> <p>X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtchriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur</p> <p>T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentedokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</p> | | | |

EP0 FORM 1503 03.92 (P04/03)

**ANHANG ZUM EUROPÄISCHEN RECHERCHENBERICHT
 ÜBER DIE EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 99 11 0836

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten europäischen Recherchenbericht angeführten Patentedokumente angegeben.
 Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am
 Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

06-08-1999

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|---|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| EP 0530446 A | 10-03-1993 | AT 162715 T | 15-02-1998 |
| | | CA 2073084 A | 06-01-1993 |
| | | DE 4220851 A | 07-01-1993 |
| | | DE 59209162 D | 05-03-1998 |
| | | ES 2112874 T | 16-04-1998 |
| | | GR 3026161 T | 29-05-1998 |
| | | JP 5213745 A | 24-08-1993 |
| EP 0427247 A | 15-05-1991 | AT 163849 T | 15-03-1998 |
| | | CA 2029596 A | 10-05-1991 |
| | | DE 4035442 A | 16-05-1991 |
| | | DE 59010810 D | 16-04-1998 |
| | | EP 0812590 A | 17-12-1997 |
| | | ES 2115589 T | 01-07-1998 |
| | | GR 90100796 A,B | 17-04-1992 |
| | | JP 3169813 A | 23-07-1991 |
| | | PT 95826 A,B | 13-09-1991 |
| | | US 5728735 A | 17-03-1998 |
| EP 0427246 A | 15-05-1991 | AT 126053 T | 15-08-1995 |
| | | BE 1003834 A | 23-06-1992 |
| | | BE 1005018 A | 23-03-1993 |
| | | CA 2029599 A,C | 10-05-1991 |
| | | CH 684054 A | 15-07-1994 |
| | | DE 4035456 A | 16-05-1991 |
| | | DE 9017987 U | 09-12-1993 |
| | | DE 59009497 D | 14-09-1995 |
| | | DK 267790 A | 10-05-1991 |
| | | DK 427246 T | 27-11-1995 |
| | | ES 2076279 T | 01-11-1995 |
| | | FR 2653997 A | 10-05-1991 |
| | | GB 2239797 A,B | 17-07-1991 |
| | | GR 1001503 B | 28-02-1994 |
| | | GR 3017695 T | 31-01-1996 |
| | | IE 67874 B | 01-05-1996 |
| | | IT 1246328 B | 17-11-1994 |
| | | JP 3188021 A | 16-08-1991 |
| | | LU 87834 A | 07-05-1991 |
| | | NL 9002438 A | 03-06-1991 |
| | | PT 95827 A,B | 13-09-1991 |
| | | SE 508601 C | 19-10-1998 |
| | | SE 9003564 A | 07-06-1991 |
| | | US 5334612 A | 02-08-1994 |
| | | GR 90100796 A,B | 17-04-1992 |
| DE 4317646 A | 01-12-1994 | KEINE | |

EPO FORM P/041

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82